



TITLE:

血管新生の数理的方法について(「
数学者のための分子生物学入門」 -
新しい数学を造ろう-,研究会報告)

AUTHOR(S):

久保, 明達; 加藤, 元英

CITATION:

久保, 明達 ...[et al]. 血管新生の数理的方法について(「数学者のための
分子生物学入門」 -新しい数学を造ろう-,研究会報告). 物性研究 2005,
85(1): 77-85

ISSUE DATE:

2005-10-20

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/110353>

RIGHT:

血管新生の数理的方法について

久保 明達 (藤田保健衛生大学衛生学部)

レクチャーノート作成 加藤 元英 (東京大学)

近年、腫瘍の初期段階からその後の成長や転移も含めた現象について多くのモデルと方程式が提唱されてきている。特にここ数年来、初期段階の腫瘍にとって重要な役割を果たす血管新生について厳密な考察に基づいた数理モデルとその方程式の解の研究が発展してきている。実際、Othmer と Stevens は Davis によって導入された Reinforced Random Walk のアイデアを粘性細菌の挙動の数理的理解に適用し、Davis のモデルから偏微分方程式を導出した。後にこれは Levine と Sleeman によって血管新生の数学的理解に適用され、これにより血管新生の厳密な数理アプローチによる数理解明の道が開かれ、現在この方向で発展している「解の存在と性質の研究」について我々の試みも含め紹介する。

1 腫瘍の血管新生 (Tumour Angogenesis) について

1.1 腫瘍の血管新生 (Tumour Angogenesis)

腫瘍は既存の血管に血管新生を起こさせる誘引物質を送る。この誘引物質を受け、新しい血管(内皮細胞)が腫瘍へと伸びていく。こうしてできた新生血管は腫瘍細胞塊へ酸素や栄養を供給し、代謝老廃物を運び去るパイプとなる。そして、新しくできた血管(新生血管)より栄養をもらった腫瘍は成長する。

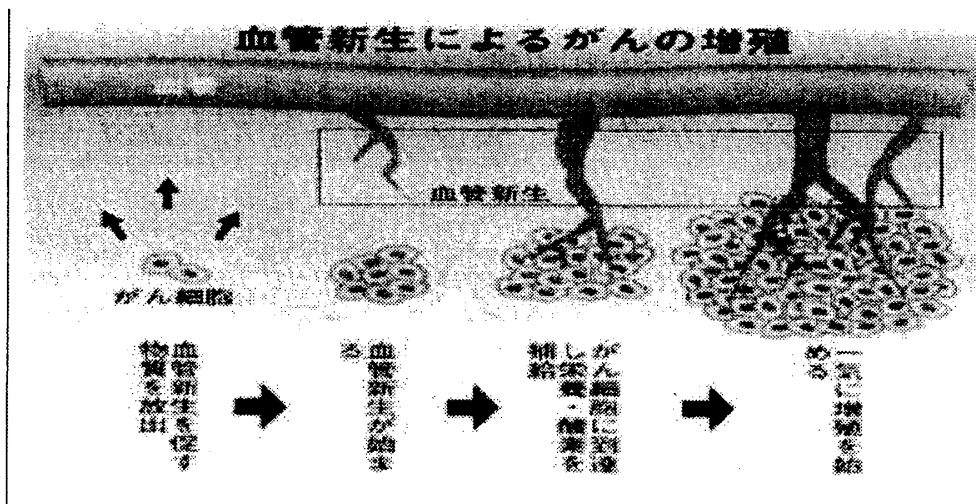


図 1: 腫瘍の血管新生

2 これまでの数理的アプローチ Davis (Reinforced Randomwalk) Othmer-Steavense Levine-Sleeman

2.1 数理的アプローチの発展

B.Davis(1990):Reinforced Random Walk

2.2 B.Davis(1990):Reinforced Random Walk

格子点上をバクテリアがジャンプしていく。その際に、各点において重みが増加されていく。

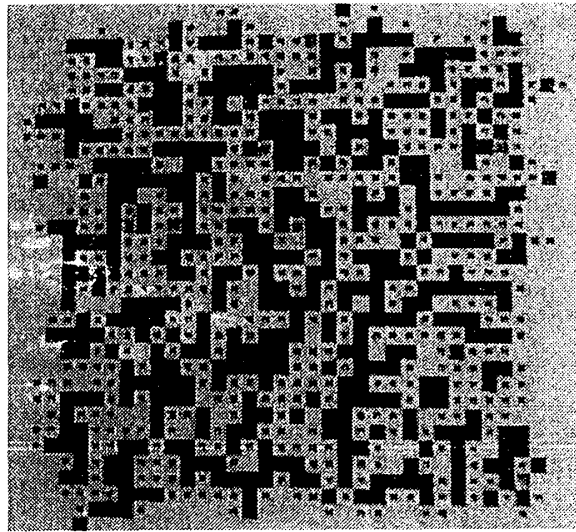


図 2: B.Davis(1990):Reinforced Random Walk

2.3 Othmer and Sreaven

Othmer and Sreaven は格子上を Davis による reinforced random walk による規則に従ってジャンプする粒子を考えその数学モデルを提唱した。

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Automaton Model of the motion of Mysobacteria (粘性細菌)} \\ \text{Aggregation (集中) blowup (爆発) collapse (崩壊)} \end{array} \right.$$

2.4 時間連続・空間一次元離散 Random Walk (Othmer and Stevens)

$$\frac{\partial P_n}{\partial t} = \hat{\tau}_{n-1}^+(W) P_{n-1}(t) + \hat{\tau}_{n+1}^-(W) P_{n+1}(t) - (\hat{\tau}_n^+(W) + \hat{\tau}_n^-(W)) P_n(t)$$

n :ステップ数, t :時間, $\hat{\tau}_n^\pm(W)$:推移確率, $P_n(t)$:時間 t , n 番目のポジションをとる確率密度分布,
 $W = (\dots, W_{-n-1/2}, W_{-n}, W_{-n+1/2}, \dots, W_0, W_{1/2}, \dots)$:推移確率をコントロールする要素

ジャンプのタイミングと方向は独立であることより

$$\hat{\tau}_n^+(W) + \hat{\tau}_n^-(W) = \text{constant}$$

とし、このことをバリアーモデルで反映させる

$$\hat{\tau}_n^\pm = 2\lambda \frac{\tau(W_{n\pm 1/2})}{\tau(W_{n+1/2}) + \tau(W_{n-1/2})} \equiv 2\lambda N_n^\pm(W)$$

次に離散部分を連続化する際用いるため

$$N_n^\mp(W_{n\pm 1/2}, W_{n\pm 3/2}) = \frac{\tau(W_{n\pm 1/2})}{\tau(W_{n\pm 3/2}) + \tau(W_{n\pm 1/2})}$$

2.5 離散型方程式の連続化

$$\begin{aligned} \frac{1}{2\lambda} \frac{\partial P_n}{\partial t} &= N^+(W_{n-1/2}, W_{n-3/2}) P_{n-1} + N^-(W_{n+1/2}, W_{n+3/2}) P_{n+1} \\ &\quad - (N^+(W_{n+1/2}, W_{n-1/2}) + N^-(W_{n-1/2}, W_{n+1/2})) P_n \end{aligned}$$

これを、 $D = \lim_{h \rightarrow 0, \lambda \rightarrow \infty} \lambda h^2$ によって、連続化すると

$$\begin{aligned} \frac{\partial p}{\partial t} &= D \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial p}{\partial x} - p \frac{\partial}{\partial x} \ln \tau(W) \right) \\ \Leftrightarrow \frac{\partial p}{\partial t} &= D \frac{\partial}{\partial x} \left(p \frac{\partial}{\partial x} \ln \frac{p}{\tau(W)} \right) \end{aligned}$$

Sensitivity function

$$\tau(W) = \Phi(W) = \left(\frac{\alpha + W}{\beta + W} \right)^a$$

Othmer & Stevens Model

$$\begin{cases} P_T = D \nabla \cdot [P \nabla (\log P / \Phi(W))] & \text{in } \Omega \times (0, \infty) \\ W_t = F(P, W) = WP & \end{cases} \quad \text{Parabolic - ODE 系} \quad (1)$$

$$P: \text{血管内皮細胞密度} \quad W: \text{誘引物質密度} \quad (2)$$

$$P \nabla (\log P / \Phi(W)) \cdot \nu = 0 \quad \text{on } \partial \Omega \times (0, \infty) \quad \text{境界条件} \quad (3)$$

$$P(x, 0) = P_0(x) \geq 0, W(x, 0) = W_0(x) > 0 \quad \text{初期条件} \quad (4)$$

Ω is a bounded domain in R^n with a smooth boundary $\partial \Omega, \nu$ is the outer unit normal vector

2.6 Classification of solution

$$A(\text{Aggregation}) \Leftrightarrow \liminf_{t \rightarrow \infty} \|P(t)\|_\infty > \|P_0\|_\infty \quad \|P(t)\|_\infty \leq \text{constant}$$

$$B(\text{Blowup}) \Leftrightarrow \|P(t)\|_\infty, \text{unbounded in finite time}$$

$$C(\text{Colloapse}) \Leftrightarrow \limsup_{t \rightarrow \infty} \|P(t)\|_\infty < \|P_0\|_\infty$$

$\log W = \Psi (\Leftrightarrow \Psi_t = P)$. とすると、式 (1) \Rightarrow

$$\Psi_{tt} = D\Delta\Psi_t - \nabla \left(\frac{aD(\beta - \alpha)e^\Psi}{(e^\Psi + \alpha)(e^\Psi + \beta)} \Psi_t \nabla\Psi \right)$$

$\Psi = \gamma f(x, t) + u(x, t)$ ($\gamma > 0$) とすると,

$$\begin{aligned} P_\nu[u] &= u_{tt} - \nabla(\gamma A f_t(x, t) e^{-\gamma f - v} \nabla u) - D\Delta u_t - \nabla(A e^{-\gamma f - v} u_t \nabla v) \\ &\quad - \nabla(A e^{-\gamma f - v} (\gamma f_t(x, t) + v_t) \nabla \gamma f(x, t)) \\ &= -\gamma f_{tt}(x, t) - D\Delta f_t(x, t) \end{aligned}$$

ただし,

$$A := A(f, u) = \frac{-aD(\beta - \alpha)}{(1 + \alpha e^{-\gamma f} e^{-u})(1 + \beta e^{-\gamma f} e^{-u})}$$

2.7 Remark

Levine and Sleeman dealt と $n = 1, f(x, t) = t$ より,

$$\frac{a(\beta - \alpha)e^\Psi}{(e^\Psi + \alpha)(e^\Psi + \beta)} = \frac{a(\beta - \alpha)W}{(W + \alpha)(W + \beta)} \approx a \text{ positive constant}$$

($\alpha \ll W \ll \beta$ もしくは $\beta \ll W \ll \alpha$) のとき. ただし, 時間が十分大きいとき, この仮定は成り立たない.

(A-1) $a < 0$ かつ $\beta > \alpha > 0 \Rightarrow$ Hyperbolic equation with strong dissipation 非線形, 退化型

2.8 Reduction Problem

$$(TM) \left\{ \begin{array}{ll} P_u[u] &= 0 \text{ in } \Omega \times (0, \infty) \\ &= u_{tt} - \nabla(\gamma A f_t(x, t) e^{-\gamma f - v} \nabla u) - D\Delta u_t \\ &\quad - \nabla(A e^{-\gamma f - v} u_t \nabla v) - \nabla(A e^{-\gamma f - v} (\gamma f_t(x, t) + v_t) \nabla \gamma f(x, t)) \\ \frac{\partial u}{\partial \nu} &= 0 \text{ on } \partial\Omega \times (0, \infty) \\ &\quad \text{ノイマン条件} = 0 \rightarrow P \nabla(\log P / \Phi(W)) \cdot \nu = 0 \\ u(x, 0) &= h_0(x), u_t(0, x) = h_1(x) \\ \bar{u}_1 &= \int_\Omega h_1 dx = 0 \end{array} \right.$$

2.9 目標

Othmer and Stevens が提唱した方程式系について、Levine and Sleeman が用いた簡単化を用いず、一般次元で解の存在と漸近挙動を示す。特に今回は Collapse を中心に議論する。この際、方程式が時間無限大で退化することと非線形項 $e^{-\gamma f} e^{-u}$ の処理がポイント。

2.10 既知なこと

$$W_t = F(P, W)$$

$$\begin{cases} F(P, W) = \lambda P - \mu W & (\text{linear growth case}) \\ F(P, W) = (\lambda P - \mu)W & (\text{exponential growth case}) \end{cases}$$

$$\alpha \in R, \mu, \lambda \geq 0$$

linear growth case + simplification by L - S[2]

$$(n \geq 1, \alpha = -1)$$

[6] より, $\mu \geq 0$...time global solution, Collapse

exponential growth case + simplification by L - S[2]

$$(n = 1, \alpha = \pm 1)$$

[2] より, *existence of solution with Blow up* ($\alpha = 1$) or *Collapse* ($\alpha = -1$)

[6] より, *Blow up. Collapse* ($\alpha = 1$)

Levine and Sleeman[2]... $n = 1$

$$u_{tt} \pm u_{xx} - u_{xxt} = -(u_x u_t)_x$$

$$u(x, t) = \sum_{n=1}^{\infty} a_n e^{cNnt} \cos(Nnx), a_n = \pm \frac{2}{n} (\pm \epsilon)^n$$

$$\begin{aligned} P(x, t) &= 1 + u_t = 1 \mp 2Nc \sum_{n=1}^{\infty} (\pm \epsilon)^n e^{cNnt} \cos(Nnx) \\ &= 1 \mp 2Nc \epsilon e^{cNt} \frac{\epsilon e^{cNt} \mp \cos(Nx)}{1 \mp 2\epsilon e^{cNt} \cos(Nx) + \epsilon^2 e^{2cNt}} \end{aligned}$$

$f(x, t) = t + 1$ として, $t = t + 1$ とすると

$$(TM) \begin{cases} P_u[u] = 0 \text{ in } \Omega \times (0, \infty) \\ \quad = u_{tt} - D\Delta u_t - \nabla(\gamma A e^{-\gamma t - u} \nabla u) - \nabla(A e^{-\gamma t - u} u_t \nabla u) \\ \frac{\partial u}{\partial \nu} = 0 \text{ on } \partial\Omega \times (0, \infty) \\ u(x, 0) = h_0(x), u_t(x, 0) = h_1(x) \\ \bar{u}_1 = \int_{\Omega} h_1 dx = 0 \end{cases}$$

2.11 Main Theorem

整数 l に対して, $2l \geq [n/2] + 1, (h_0, h_1) \in V^{l+1/2}(\Omega) \times V^l(\Omega)$ が与えられており, $(A - 1)$ を満たしている.

$$u(x, t) \in \bigcap_{k=0}^1 C^k([1, \infty); H^{2l-k}(\Omega))$$

$$\sup_{t \geq 1} E_{2l}[u](t) \leq C(\delta + 1)$$

ここで, $C > 0$ が定数, $\delta = \|h_0\|_{2l+1}^2 + \|h_1\|_{2l}^2$, $E_{2l}[u] = \|\Delta^l u_t\|^2 + \gamma \|(Ae^{-\gamma t - u})^{1/2} \nabla \Delta^l u\|^2$ であると,

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \|u_t(\cdot, t)\|_{2l}(t) \rightarrow 0$$

2.12 一般的な取り扱い

$$(A-2) \quad f|_{t=0} = 0, \|\partial_x^\alpha \partial_t^i f\|_{L^\infty(\Omega \times R_+)} < \epsilon, |\alpha| + 2i \leq 2m, \epsilon > 0$$

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \|f_t(\cdot, t)\|_{L^\infty(\Omega)} = d$$

ただし, $d = \frac{1}{|\Omega|} \int_{\Omega} f_t(x, 0) dx > 0$. これは, Main theorem と同様の結果となる.

2.13 時間局所解 (H.Hoshino and T.Suzuki)

$$\begin{cases} p_t = \Delta p - a(\nabla p \frac{\nabla w}{w} + p \nabla(\frac{\nabla w}{w})) \\ \frac{\partial p}{\partial \nu} = \frac{\partial w}{\partial \nu} = 0 \\ \frac{\nabla w_0}{w_0}, \nabla(\frac{\nabla w_0}{w_0}) \in C^\alpha(\bar{\Omega}), p_0 \in C^{2+\alpha}(\bar{\Omega}) \end{cases}$$

$\rightarrow \exists T > 0$

$$\exists! p \in C^{2+\alpha, 1+\alpha/2}(\Omega \times (0, T))$$

3 腫瘍の増殖の数学モデル

3.1 リンパ細胞・癌細胞の相互作用の概要

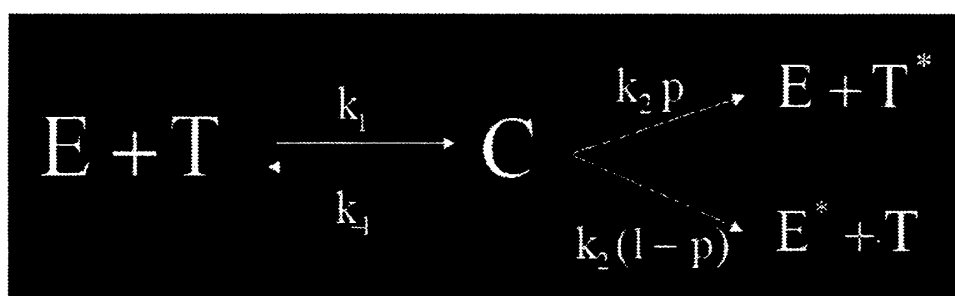


図 3: 腫瘍の増殖の数学モデル

E: NK 細胞 (リンパ細胞) 密度, T: 癌細胞密度, C (NK 細胞 + 癌細胞) 密度, E*: 不活性化した NK 細胞, T*: 死んだ癌細胞

3.2 方程式

リンパ細胞・癌細胞の相互作用を反映した、癌細胞の増殖をリンパ細胞の関係を表わす式を示す。

癌細胞の増殖とリンパ細胞の関係を表わす数理モデル

リンパ細胞について

$$\frac{\partial E}{\partial t} = \overbrace{D_1 \nabla^2 E}^{\text{拡散}} - \overbrace{\chi \nabla(E \nabla \alpha)}^{\text{走化性}} + \overbrace{sh(x)}^{\text{供給}} + \overbrace{\frac{fC}{g+T}}^{\text{増殖}} - \overbrace{d_1 E}^{\text{減衰}} - \overbrace{k_1 ET + (k_{-1} + k_2 p)C}^{\text{Local Kinetics}}$$

癌細胞について

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \overbrace{D_3 \nabla^2 T}^{\text{拡散}} + \overbrace{b_1(1-b_2 T)T}^{\text{ロジスティック}} - \overbrace{k_1 ET + (k_{-1} + k_2(1-p)C)}^{\text{Local Kinetics}}$$

リンパ細胞+癌細胞 (complexes)

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \overbrace{k_1 ET - (k_{-1} + k_2)C}^{\text{Local Kinetics}}$$

α : 誘因物質密度

$$\frac{\partial \alpha}{\partial t} = \overbrace{D_2 \nabla^2 \alpha}^{\text{拡散}} + \overbrace{k_3 C}^{\text{産生}} - \overbrace{d_4 \alpha}^{\text{減衰}}$$

$$h(x) = \begin{cases} 0, & (x - 0.4 \leq 0) \\ 1, & (x - 0.4 > 0) \end{cases}$$

境界条件; $\nu \nabla E = \nu \nabla \alpha = \nu \nabla T = 0$

3.3 結果

4 Othmer-Stevens モデルの 3 次元シミュレーション

3次元で標準化された推移確率は、以下のステップ (nh , mh , lh) によって定義される。 $\hat{\tau}_{n,m,l}^{i\pm}(W)$ は推移確率であり、それにより (nh , mh , lh) は導かれ、1ステップは、 $i = f$ のとき前後方向に動かし、 $i = v$ のとき左右方向に動かし、 $i = r$ のとき上下方向に動かす。

$$\hat{\tau}_{n,m,l}^{f+}(W) + \hat{\tau}_{n,m,l}^{f-}(W) + \hat{\tau}_{n,m,l}^{V+}(W) + \hat{\tau}_{n,m,l}^{V-}(W) + \hat{\tau}_{n,m,l}^{r+}(W) + \hat{\tau}_{n,m,l}^{r-}(W) = 6\lambda$$

- $\hat{\tau}_{n,m,l}^{f+}(W)$: X 軸方向にプラスに動く推移確率
- $\hat{\tau}_{n,m,l}^{f-}(W)$: X 軸方向にマイナスに動く推移確率
- $\hat{\tau}_{n,m,l}^{V+}(W)$: Y 軸方向にプラスに動く推移確率
- $\hat{\tau}_{n,m,l}^{V-}(W)$: Y 軸方向にマイナスに動く推移確率
- $\hat{\tau}_{n,m,l}^{r+}(W)$: Z 軸方向にプラスに動く推移確率
- $\hat{\tau}_{n,m,l}^{r-}(W)$: Z 軸方向にマイナスに動く推移確率

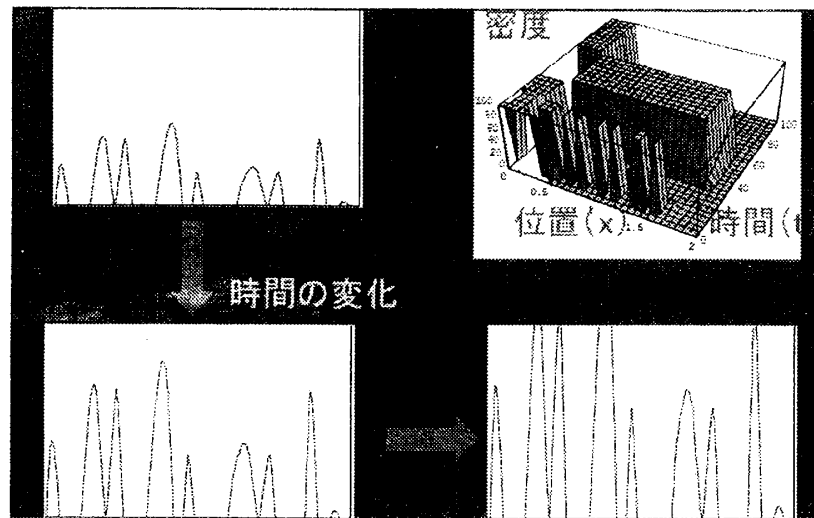


図 4: 結果

$\lambda h^2 \rightarrow D$, D : 拡散係数, h : 刻み幅

$$\begin{cases} \tau = \tau_1(v)\tau_2(f) \\ \tau_1 = \exp\left(\frac{x_0}{D}v\right), \tau_2 = \exp\left(\frac{\rho_0}{D}f\right) \end{cases}$$

x_0 : 走化性係数, ρ_0 : 接触走化性係数, V : TAF の密度, f : フィブロネクチンの密度, D : 拡散係数

参考文献

- [1] Davis, B., Reinforced random walks, Probability Theory and Related Fields, 1990, 84, 203-229.
- [2] Levine, H.A. and Sleeman, B.D., A system of reaction and diffusion equations arising in the theory of reinforced random walks, SIAM J. Appl. Math. 1997(57-3), 683-730.
- [3] Othmer H.G. and Stevens A., Aggregation, blowup, and collapse: The ABC's of taxis in reinforced random walks, SIAM J. Appl. Math., 1997(57-4), 1044-1081.
- [4] Sleeman, B.D. and Levine, H.A., Partial differential equations of chemotaxis and angiogenesis, Math. Meth. Appl. Sci., 2002(24), 405-426.
- [5] Sleeman, B.D. and Wallis, I.P., Tumour Induced angiogenesis as a Reinforced Random Walk: modeling capillary network formation without endothelial cell proliferation, preprint.
- [6] Yang, Y., Chen, H. and Liu, W., On existence and non-existence of global solutions to a system of reaction-diffusion equations modeling chemotaxis, SIAM J. Math. Anal. 33(2001) 763-785.

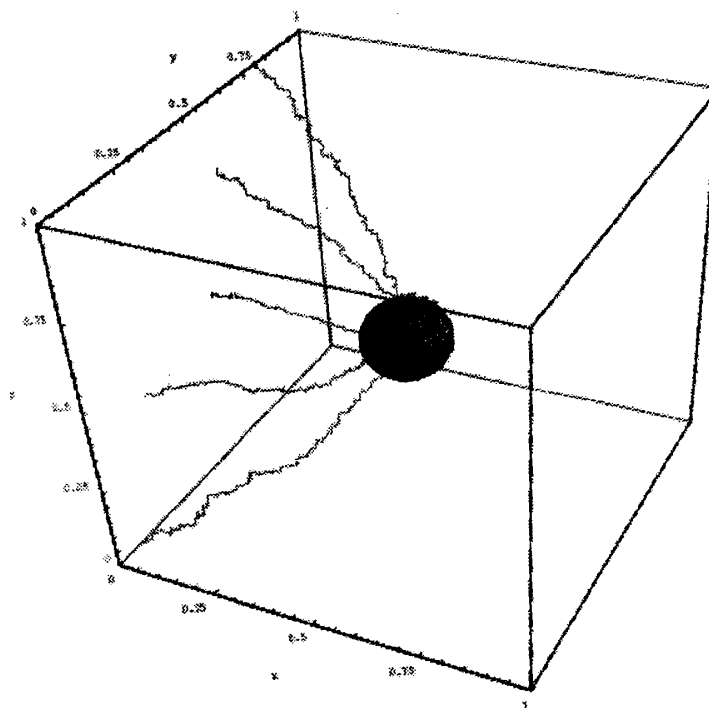


図 5: 結果